

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**EFEITOS DA ATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA SOBRE OS
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO: ESQUEMAS E SUGESTÕES**

Beatriz Dornelas Marques

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Antonio Vieira

Uberlândia - MG

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**EFEITOS DA ATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA SOBRE OS
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO: ESQUEMAS E SUGESTÕES**

Beatriz Dornelas Marques

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Antonio Vieira

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Biologia da Universidade
Federal de Uberlândia como requisito para
obtenção do título de bacharel em Ciências
Biológicas.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Uberlândia - MG

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**EFEITOS DA ATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA SOBRE OS
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO: ESQUEMAS E SUGESTÕES**

Beatriz Dornelas Marques

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Antonio Vieira

Aprovado pela Banca Examinadora em ____/____/____

Nome e assinatura do Presidente da Banca Examinadora

Uberlândia, 30 de abril de 2025

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo carinho e por estarem comigo em todos os momentos me apoiando nos estudos e acreditando no meu potencial. E principalmente, por me mostrarem que a vida é feita de momentos e que devo vivê-los.

À minha avó, que sempre sentirei saudades das nossas conversas. Gostaria de ter tido tempo para compartilhar este momento com ela.

Aos meus gatos, que não sabem o que é uma universidade e tampouco por que eu ia até ela todos os dias, mas que sempre foram companhias de vida e durante as noites de leitura de artigos.

Às minhas amigas, aquelas que estão comigo desde o ensino fundamental, médio e as que fiz durante o curso, por compartilharmos momentos, risadas e as ansiedades durante essa trajetória.

À todos os professores e seus laboratórios, que tive oportunidade de conhecer e aprender mais através de projetos de pesquisa e extensão. Em especial, aos técnicos e professores do Departamento de Microbiologia, que me acolheram para a realização do meu estágio.

Ao meu orientador, por todo o tempo dedicado para responder minhas dúvidas e discutir sobre tudo que envolve o sistema renina-angiotensina, que desde o início despertou o meu interesse para a realização desse trabalho.

À Universidade Federal de Uberlândia e ao Instituto de Biologia, que foram a minha segunda casa por oito longos períodos.

LISTA DAS FIGURAS

Figura-1: Aumento no número de publicações de artigos sobre os transtornos de ansiedade e depressão.....	09
Figura-2: Geração da ansiedade e depressão.....	12
Figura-3: Possível retroalimentação positiva entre a degeneração neuronal e os transtornos de ansiedade e depressão.....	16
Figura-4: Efeitos da ANG II na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA).....	18
Figura-5: Sugestão dos efeitos da atividade simpática sobre os mecanismos, pró e anti-inflamatórios da prolactina.....	19
Figura-6: Degeneração neuronal dopaminérgica produzindo aumento da prolactina.....	20
Figura-7: Sugestão sobre a retroalimentação positiva do cortisol sobre a atividade simpática.....	21
Figura-8: Eixo do SRA produzindo inflamação.....	22
Figura-9: Transtornos de Ansiedade e Depressão, qualidade do sono e fome.....	23
Figura-10: Esquema final baseado em evidências da literatura sobre a participação do SRA nos transtornos de ansiedade e depressão.....	24

RESUMO

Os transtornos de ansiedade e a depressão (TAD) são problemas de saúde mental que impactam milhões de indivíduos no mundo inteiro e estão relacionados, entre outros fatores, com desequilíbrios de diferentes hormônios e neurotransmissores como, por exemplo, Dopamina, Ocitocina, Serotonina, Endorfina (sistema DOSE) e Cortisol. Contudo, outro hormônio que possui papel importante nos TAD é a angiotensina II (ANG II). A ANG II faz parte de um eixo de formação de diferentes hormônios e que são vitais para as funções do corpo sendo o eixo conhecido como sistema renina-angiotensina (SRA). O objetivo do presente trabalho de conclusão de curso (TCC) foi, elaborar diferentes esquemas acerca dos principais efeitos do SRA nos TAD. Para tanto, o presente TCC foi baseado em revisões integrativas da literatura, para a reunião de dados, discussão e elaboração dos esquemas. O esquema final sugere que os TAD aumentam ANG II (ao mesmo tempo que ANG II também aumenta os TAD), atividade simpática, estresse oxidativo e interleucinas inflamatórias, além do cortisol e, ao mesmo tempo, diminui a atividade das vias anti-inflamatórias, levando à degeneração neuronal do sistema DOSE por conta da diminuição do óxido nítrico e nutrição celular. Ainda, sugerimos que o aumento das vias inflamatórias poderia levar a um distúrbio na ingestão de alimento bem como prejudicar a qualidade do sono, potencializando assim os problemas com a saúde mental.

Palavras-chave: Transtornos de ansiedade, Ansiedade, Depressão, Angiotensina, Revisão integrativa, Esquemas.

ABSTRACT

Anxiety disorders and depression (ADD) are mental health issues that affect millions of individuals worldwide and are associated, among another factors, with imbalances in various hormones and neurotransmitters such as Dopamine, Oxytocin, Serotonin, Endorphins (DOSE system), and Cortisol. However, another hormone that plays an important role in ADD is angiotensin II (ANG II). ANG II is part of a hormone formation axis that is vital for the body's functions, known as the renin-angiotensin-system (RAS). The aim of this work was to develop different schemes about the main effects of the RAS on ADD. To this end, this work was based on integrative literature reviews for data collection, discussion, and the creation of schemes. The final scheme suggests that ADD increases ANG II (while ANG II also increases ADD), sympathetic activity, oxidative stress, inflammatory interleukins, and cortisol, while simultaneously decreasing the activity of anti-inflammatory pathways, leading to neuronal degeneration of the DOSE system, due to decreased nitric oxide and cellular nutrition. Additionally, we suggest that the increase in inflammatory pathways could lead to a disruption in food intake and impair sleep quality, thus exacerbating mental health problems.

Keywords: Anxiety disorders, Anxiety, Depression, Angiotensin, Integrative reviews, Schemes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético (vasopressina)
ANG 1-7	Angiotensina 1-7
ANG 1-9	Angiotensina 1-9
ANG I	Angiotensina I
ANG II	Angiotensina II
ANG III	Angiotensina III
ANG IV	Angiotensina IV
AT1-R	Receptor angiotensinérgico tipo 1
BHE	Barreira hematoencefálica
DN	Degeneração neuronal
DOSE	Dopamina, Ocitocina, Serotonina e Endorfina
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
NO	Óxido nítrico
OCVs	Órgãos circunventriculares
OMS	Organização Mundial de Saúde
OVLT	Órgão vascular da lâmina terminal
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema nervoso simpático
SRA	Sistema renina angiotensina
TAD	Transtornos de Ansiedade e Depressão
TM	Transtornos mentais

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	09
2-JUSTIFICATIVA	10
3-OBJETIVOS	11
4-METODOLOGIA	11
5-FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
5.1-O bem-estar	11
5.2-Relação entre ansiedade e depressão	12
5.3-Relação entre transtornos de ansiedade e depressão (TAD) com o eixo do estresse	13
5.4-O sistema DOSE	13
5.5-Sistema renina-angiotensina (SRA)	15
5.6-Relação entre SRA e transtornos de ansiedade e depressão	15
6-DISCUSSÃO E ESQUEMAS	16
7-CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
8-REFERÊNCIAS	26

1-INTRODUÇÃO

Conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), a saúde mental pode ser vista como um bem-estar vivido pelo indivíduo, que permite o desenvolvimento de suas habilidades pessoais para lidar com os desafios da vida e contribuir com a comunidade. Diferentes problemas de saúde mental afetam diretamente a vida das pessoas em seus ambientes familiares e profissionais, aumentando assim as despesas com cuidados médicos. Os Transtornos de Ansiedade e Depressão (TAD) são associados à redução da qualidade de vida que impactam negativamente a capacidade de mediação do organismo contra o estresse (SCHONFELD *et al.*, 1997; OMS, 2005).

Podendo ser considerados como problemas de saúde mental, os transtornos de ansiedade, bem como a depressão, afetam milhões de pessoas no mundo inteiro. No cenário

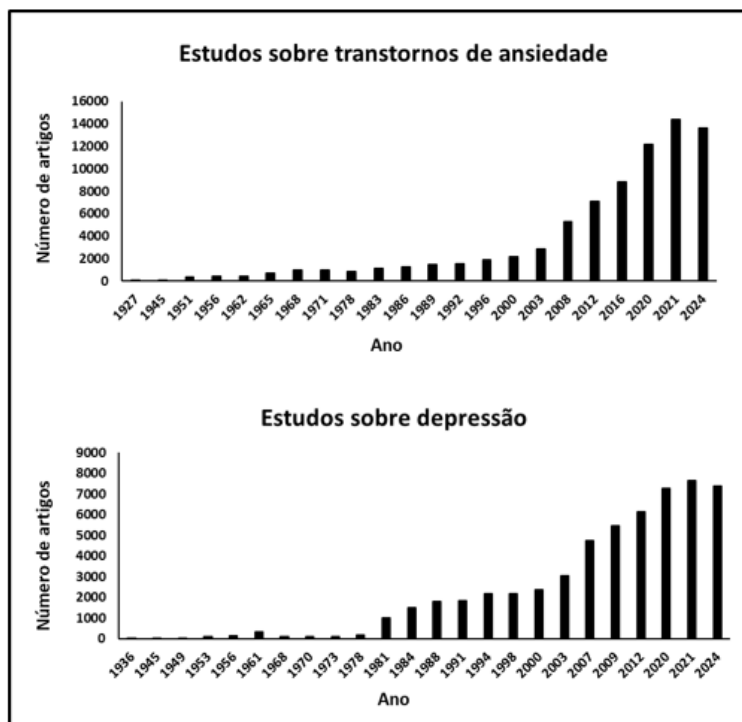


Figura 1: Aumento no número de publicações de artigos sobre os transtornos de ansiedade e depressão. Fonte: (adaptado de PubMed.ncbi.nlm.nih.gov).

estes temas no portal PubMed.

Muitos desses estudos e artigos sugerem que os TAD estão relacionados a desequilíbrios na atividade de diferentes neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC) como, por exemplo, Dopamina, Ocitocina, Serotonina e Endorfina, que aqui trataremos como sistema DOSE. Além disso, é conhecido que o estresse psicológico causado pelos problemas de saúde mental pode levar a uma resposta aumentada do Sistema Nervoso

mundial, o Brasil é o país mais ansioso e sendo o segundo com a maior população depressiva, em relação a América Latina (OMS, 2017). Em 2021, após o primeiro ano da pandemia de COVID-19, o diagnóstico de transtornos ansiosos e depressivos aumentou cerca de 25% em todo o mundo (OMS, 2022). Assim, o aumento de estudos sobre estes temas é de crucial importância para a busca de diferentes métodos e estratégias de tratamento. A figura 1 representa o aumento no número de publicações sobre

Simpático (SNS) e do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal [(HHA) BAO *et al.*, 2008] e assim modificar o sistema imune (McEWEN *et al.*, 1997; PARIANTE & MILLER, 2001; SARAIVA *et al.*, 2005; TROUBAT *et al.*, 2021) e o hormonal.

Fazendo parte do sistema hormonal do organismo, o Sistema Renina-Angiotensina (SRA) possui papel de destaque na manutenção da pressão arterial e equilíbrio hidroeletrólítico. Interessante, o SRA trata-se de um sistema neuroendócrino com função também na resposta ao estresse devido a sua interação com o eixo HHA. De forma que, o octapeptídeo angiotensina II (ANG II), um componente do SRA, atua estimulando a liberação dos hormônios do estresse, um dos pontos centrais na modulação de comportamentos característicos de ansiedade e depressão em humanos e em modelos animais (ZHAO *et al.*, 2021; BALTHAZAR *et al.*, 2021). Salienta-se que há uma relação entre os hormônios do sistema DOSE e a ANG II, em que a resposta neuroinflamatória gerada por ANG II afeta os neurônios dopaminérgicos decorrente ao estresse oxidativo (LIU *et al.*, 2012; LABANDEIRA-GARCIA *et al.*, 2013; KOBIEC *et al.*, 2021) e a infusão de ANG II em pessoas pode diminuir a ocitocina circulante (SRINIVASA *et al.*, 2018). Em outros trabalhos presentes na literatura, níveis baixos de ANG II e outros componentes do SRA podem diminuir e inibir a serotonina em pessoas e modelos animais (NAHMOOD *et al.*, 1978; KLEMPIN *et al.*, 2018), e a endorfina pode atuar regulando os efeitos da ANG II (BADR *et al.*, 2021). Assim, essa interação também pode desempenhar papel importante nos processos neuropsiquiátricos, alguns autores consideram a ANG II como um hormônio do estresse (SAAVEDRA & BENICKY, 2007; ZHAO *et al.*, 2021). Portanto, já é conhecida a relação entre o SRA e os Transtornos Mentais (TM).

2-JUSTIFICATIVA

Diante de informações de que os problemas de saúde mental afetam grande parcela da população mundial, este trabalho é importante porque permite a exploração de possibilidades e cenários dentro do estudo dos TAD, através de esquemas com sugestões científicas e sem a necessidade de experimentos científicos. Ademais, a construção de esquemas em programas como Microsoft PowerPoint pode ser considerado uma ferramenta para testar ideias e novas hipóteses, oferecendo uma base para as investigações futuras. Então, a construção dos esquemas é importante e eficaz na elaboração de um pensamento lógico, auxiliando a organização do assunto.

3-OBJETIVOS

Elaborar esquemas sugerindo a participação do sistema renina-angiotensina nos transtornos de ansiedade e depressão.

4-METODOLOGIA

O presente trabalho foi essencialmente de caráter teórico e baseado em revisões integrativas da literatura, para a reunião de dados, discussão e elaboração de esquemas na área de neurofisiologia relacionados com o objetivo do trabalho. Os artigos foram capturados nas seguintes bases de dados: PubMed e SciELO. A pesquisa iniciou-se com a estratégia de busca baseada nos seguintes descritores: Ansiedade; Transtornos de ansiedade; Depressão; Estresse; Sistema renina-angiotensina; Angiotensina II; Cortisol; Dopamina; Ocitocina; Serotonina; Endorfina.

O estudo foi realizado em etapas: estudos sobre o SRA e a sua relação com os TAD; estudos sobre o sistema DOSE; discussão sobre sugestões; construção de esquemas através da ferramenta Microsoft PowerPoint. A busca não foi limitada, utilizando como fundamentação teórica artigos de revisão bem como estudos com modelos animais e ensaios clínicos. O período de publicação não foi restrito para evitar limitações e os idiomas foram português e inglês.

5-FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1-O BEM-ESTAR

O termo bem-estar é muito utilizado em nosso dia-a-dia e curiosamente no século XVII estava ligado apenas à saúde física, porém atualmente ele se tornou mais amplo e inclui aspectos mentais, emocionais e sociais, tendo a OMS incluindo o termo bem-estar em um conceito de harmonia, equilíbrio e saúde e não apenas a ausência de enfermidades (OMS, 2022). É importante destacar que o bem-estar de um indivíduo pode ser influenciado por fatores como ansiedade e depressão (KINDERMAN *et al.*, 2015; MALONE *et al.*, 2018), que por sua vez, podem ser gerados por estímulos externos e/ou internos (ZINELDIN *et al.*, 2021).

5.2-RELAÇÃO ENTRE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

A ansiedade é uma alteração de humor, que pode ser considerada como um processo de defesa, um sinal adaptativo ao estresse/perigo, que visa a autopreservação (VIANA, M.B., 2010). No entanto, quando desproporcional ao estímulo (a situação) que a desencadeia, não é mais adaptativo e pode tornar-se um processo patológico (HETTEMA, J.M., 2008; LENHARDT & CALVETTI, 2017) passando assim, a ser considerada como um transtorno

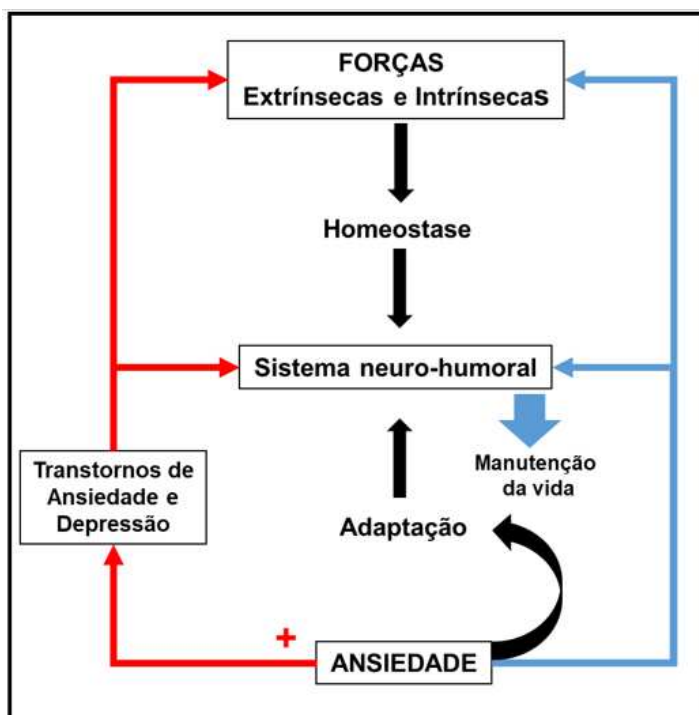


Figura 2: Geração da ansiedade e depressão.

de ansiedade (figura 2 – em vermelho). Por exemplo, fatores/forças extrínsecas e intrínsecas podem alterar a homeostase do organismo, influenciando a atividade do sistema de defesa neuro-humoral, sempre em busca da manutenção da vida (figura 2 – em azul e preto).

A ansiedade é um mecanismo inato do encéfalo, que aciona respostas automáticas a estas forças, levando ao aprendizado e colaborando para a evolução e sobrevivência das espécies. Por

outro lado, quando os mecanismos da ansiedade estiverem cronicamente ativados, a integridade do organismo está ameaçada, pois um dos mecanismos de defesa pode, em última análise, desencadear a depressão (figura 2), de forma que os sintomas ansiosos podem agravar e potencializar efeitos depressivos em pessoas devido à coexistência dos dois transtornos (KALIN *et al.*, 2020).

O Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5, 2014), descreve a depressão como um transtorno caracterizado pela perda de interesse e fadiga associado a alterações no sono, apetite, concentração e autoestima. A depressão, por sua vez, está entre as patologias mais incapacitantes de todo o mundo, entretanto, não é totalmente elucidada na literatura devido a vários fatores interligados, como genéticos, sociais, traumas, ambiente em que o indivíduo está inserido, inflamação e microbiota (MALHI & MANN, 2018; LIMBANA *et al.*, 2020; HASSAMAL, S., 2023).

5.3-RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (TAD) COM O EIXO DO ESTRESSE

Os TAD estão relacionados a uma resposta disfuncional da ativação do SNS e do eixo envolvido com respostas ao estresse, o HHA, o que pode resultar na produção e liberação aumentada do hormônio cortisol (ULRICH-LAI & HERMAN, 2009). O cortisol, conhecido como o principal hormônio do estresse, apresenta níveis elevados em pessoas tipicamente ansiosas e depressivas (MELLO *et al.*, 2007; BATE *et al.*, 2023). Importante, o excesso de cortisol é prejudicial por meio de seu papel na atrofia do hipocampo e comprometimento cognitivo (BROWN *et al.*, 2004).

Tanto a ansiedade quanto a depressão compartilham sintomas em comum, por exemplo, anedonia (incapacidade de sentir prazer), excesso de preocupação e melancolia (BEARD *et al.*, 2016), e se associam a alterações químicas, como a disfunção de circuitos monoaminérgicos que envolvem neurotransmissores como dopamina e serotonina (ANDREWS *et al.*, 2015), e estruturais do SNC, sendo que as principais áreas envolvidas nos TAD incluem aquelas que vão desde a formação reticular até o córtex pré-frontal, passando por regiões do sistema límbico como a amígdala, o hipocampo e o hipotálamo (ROZENTHAL *et al.*, 2004; LORENZETTI *et al.*, 2009; MARTIN *et al.*, 2009; CANTERAS *et al.*, 2010; LOPES *et al.*, 2019; SUZIGAN *et al.*, 2024).

5.4-O SISTEMA DOSE

O sistema DOSE é um termo não amplamente utilizado na literatura, entretanto, devido às interligações entre os quatro neurotransmissores do bem-estar, a sigla refere-se à Dopamina, Ocitocina, Serotonina e Endorfina.

Diferentes estudos tem associado o sistema DOSE com as emoções e saúde mental, através do seu direcionamento na melhora de humor e uso terapêutico (ESCH & STEFANO, 2005; AFZAL *et al.*, 2017; DICKS *et al.*, 2024). Neste sentido, alteração para mais ou para menos na atividade do sistema DOSE poderiam produzir modificações nas emoções, levando cronicamente a potenciais patologias como os TAD.

A dopamina é um neurohormônio produzido em específicas áreas do encéfalo, como por exemplo, substância negra e área tegmental ventral do mesencéfalo (CHINTA & ANDERSEN, 2005; CAI & TONG, 2022). Ela é derivada do aminoácido tirosina e possui

papel importante na modulação da função motora, além do seu papel nas modificações do humor. Ademais, a dopamina participa em componentes de prazer em sistemas de recompensa (KLEIN *et al.*, 2019), que em resposta aos estímulos de motivação e excitação ocorre o aumento na disponibilidade de dopamina (SPERANZA *et al.*, 2021).

A ocitocina é um neurohormônio hipofisário, sintetizado primariamente pelos núcleos, supra-óptico e paraventricular do hipotálamo, sendo liberado na circulação pela hipófise posterior (LOVE, T.M., 2014). Ela é conhecida por participar no controle dos reflexos relacionados com a reprodução, por exemplo, durante o trabalho de parto e lactação estimulando a contração das células musculares lisas do útero e mamas, respectivamente. Ademais, a ocitocina tem sido relacionada com modificações no comportamento social e vínculo afetivo, tendo aumentado os estudos que relacionam o desequilíbrio da ocitocina nos TAD (McQUAID *et al.*, 2014; NEUMANN & SLATTERY, 2016; SPENGLER *et al.*, 2017; FROEMKE & YOUNG, 2021). A ocitocina pode também atuar como moduladora do eixo HHA e na plasticidade neuronal, de forma que tenha efeito anti-inflamatório e neuroprotetor (PANARO *et al.*, 2020), ao diminuir o estresse oxidativo e reduzir ações neuroinflamatórias no hipocampo (AMINI-KHOEI *et al.*, 2017).

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor produzido nos núcleos dorsal e mediano da rafe a partir do aminoácido triptofano. Ela é conhecida por ser uma substância neuromoduladora e seus neurônios serotoninérgicos inervam praticamente todo o encéfalo. Basicamente, a serotonina contribui para as atividades de locomoção, ingestão, reprodução bem como está envolvida no processamento dos estados emocionais como humor e ansiedade. Interessantemente, a serotonina atua como um modulador na memória e participa no ajuste do chamado relógio hipotalâmico regulando o sono-vigília com o claro-escuro ambiental, estando interligada com o comportamento e interações sociais através do SNC (De DEURWAERDÈRE & Di GIOVANN, 2020). É importante ressaltar que, grande parte da serotonina também é produzida nas células enterocromafins do tubo digestório, atuando como neurotransmissor e hormônio.

As Endorfinas são neurotransmissores/neuromoduladores produzidas primariamente no hipotálamo e hipófise anterior (PILOZZI *et al.*, 2020). Elas estão presentes no encéfalo e atuam nos mecanismos comportamentais de recompensa, como um analgésico natural em combate a dor e estresse (SPROUSE-BLUM *et al.*, 2010). Logo, níveis altos de endorfina são associados com a diminuição de sintomas depressivos, assim como respostas anti-

inflamatórias (GOODWIN *et al.*, 1992; PILOZZI *et al.*, 2020). Ou seja, pode-se pensar que uma alteração crônica negativa em relação à endorfina e outras substâncias do sistema DOSE, poderiam desencadear efeitos depressivos, devido o impacto nas ações que promovem o bem-estar.

5.5-SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA)

O SRA participa de inúmeras funções fisiológicas como, por exemplo, manutenção da pressão arterial e do equilíbrio hidroeletrólítico (McKINLEY *et al.*, 2001; KARNIC *et al.*, 2015). Na via clássica, a molécula precursora deste sistema é o angiotensinogênio, produzido no fígado e secretado na corrente sanguínea. O angiotensinogênio é clivado pela enzima renina, que é produzida pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes dos rins, dando origem a angiotensina I (ANG I). A ANG I é, por sua vez, convertida em ANG II pela enzima conversora de angiotensina [(ECA) figura 10 - via número 1], que é produzida principalmente no território pulmonar (ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 2005). A ANG II possui ação vasoconstritora agindo em receptores do subtipo AT1 na musculatura vascular. Além disso, a ANG II age no hipotálamo estimulando a sede, o apetite ao sódio e a liberação do hormônio vasopressina (ADH), que por sua vez aumenta a reabsorção de água pelos rins. A ANG II também age nas glândulas adrenais, estimulando a liberação do hormônio aldosterona, que aumenta a reabsorção de sódio pelos rins. Resumindo, a ANG II é importante para a manutenção do volume do líquido extracelular e pressão arterial (TRIEBEL & CASTRO, 2024).

Importante, há também a via alternativa desta cascata (figura 10 - via número 14) com efeitos moduladores para neutralizar parte das ações da ANG II. Em que a ANG II serve como substrato para a aminopeptidase-A, dando origem a ANG III, que por sua vez é substrato da aminopeptidase-N, dando origem a ANG IV. Ademais, estudos apontam a existência da ECA-2, que converte ANG I em ANG 1-9 e a ANG II em ANG 1-7 (CAREY & SIRAGY, 2003; SANJULIANI *et al.*, 2011; TRIEBEL & CASTRO, 2024).

5.6-RELAÇÃO ENTRE SRA E TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

A ANG II tem formação e ação periférica e no SNC, sendo que no SNC é conhecida por ter relação com os transtornos neuropsiquiátricos sendo considerada também, como um

hormônio do estresse (SAAVEDRA & BENICKY, 2007; CHRISOBOLOSIS *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2021), devido o papel que a ANG II possui na ativação do eixo HHA, ação mediada através de seu receptor AT1-R (SAAVEDRA *et al.*, 2004), estimulando a produção de cortisol. (McEWEN, 1997; ANTUNES-RODRIGUES *et al.*, 2005; GONG & DENG, 2023). Paralelamente a estas funções, a ANG II é conhecida por agir em áreas do encéfalo influenciando funções cognitivas e alterações de humor (DUCHEMIN *et al.*, 2013; SAAVEDRA, J.M., 2017). Em adição, a ANG II pode induzir o estresse oxidativo com a produção de espécies reativas de oxigênio [(ROS) COBLE *et al.*, 2014] e promover inflamação, ou seja, ela é um hormônio pró-inflamatório. É necessário ressaltar que, ROS e a inflamação crônica são relacionadas com a redução da neurogênese e também com a neurodegeneração ligada aos TAD (RAISON *et al.*, 2006; CHESNOKOVA *et al.*, 2016). Ademais, a resposta inflamatória crônica e ação do cortisol são associadas ao aumento na produção de citocinas como as interleucinas (IL) 1 e 6, que também são conhecidas por estarem aumentadas nos TAD (MILLER *et al.*, 2009), por exemplo, a IL-6 induzida pelo estresse pode ter efeito de modulação sobre o eixo HHA (TING *et al.*, 2020).

6-DISCUSSÃO E ESQUEMAS

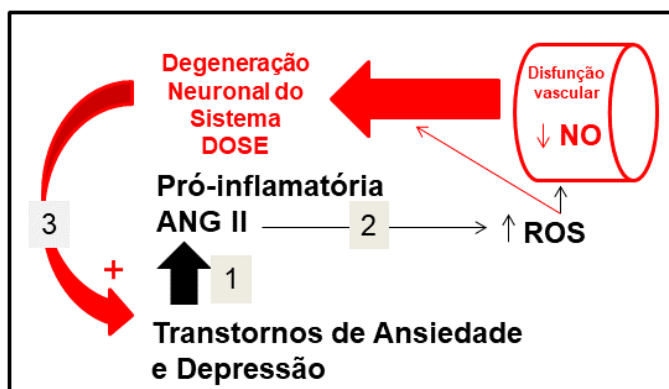


Figura 3: Possível retroalimentação positiva entre a degeneração neuronal e os transtornos de ansiedade e depressão.

Os esquemas a serem discutidos a seguir foram baseados em evidências da literatura, em que, a cor vermelha está relacionada com as sugestões propostas, que em conjunto possam estar ocorrendo durante os TAD.

A figura 3 representa um dos esquemas do presente trabalho, sugerindo uma relação entre o SRA

com Transtornos Mentais (TM), como os TAD (GONG & DENG, 2023; ALI *et al.*, 2024). Quadros de TM (figura 3 - via número 1) aumentam a atividade da enzima renina e do hormônio ANG II (SAAVEDRA & BENICKY, 2007; PARK *et al.*, 2020] produzindo uma resposta pró-inflamatória (DAS, U.N., 2005; FORRESTER *et al.*, 2018). Esta resposta pró-inflamatória da ANG II envolve, a princípio, o aumento na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), podendo causar disfunção vascular (figura 3 – via número 2), pela

diminuição da formação de óxido nítrico (NO) e/ou pelo aumento da degradação do mesmo (SU, J. B, 2015). Importante, como o NO colabora para a resposta de vasodilatação e aumento de fluxo sanguíneo local, a diminuição na sua produção poderia, como consequência, também diminuir a entrega de nutrientes, incluindo a glicose e o oxigênio, para as células de todo organismo.

A nossa sugestão é que “a privação de nutrientes poderia produzir uma falência nos processos celulares de geração de energia e no caso do encéfalo, prejudicaria a síntese dos neurotransmissores/neurohormônios do sistema DOSE por conta de uma potencial Degeneração Neuronal (DN) nas áreas que produzem essas substâncias”. Já foi demonstrado que o aumento na produção de ROS e a diminuição do fluxo sanguíneo encefálico causaram prejuízo na cognição em camundongos (INABA *et al.*, 2009). Esta potencial DN do sistema DOSE poderia estar associada a um processo inflamatório crônico, que afetaria todo o ambiente dos neurônios, incluindo aquele aonde residem às células da glia, por exemplo, os astrócitos e as microglias (HASSAMAL, S., 2023)

Os astrócitos, em número maior no Sistema Nervoso Central (SNC), possuem importante papel na homeostase encefálica. Eles estão envolvidos na neuroproteção, regulação das sinapses entre neurônios, manutenção do fluxo sanguíneo local e integridade da Barreira HematoEncefálica (BHE), além do seu papel nos processos de reparação/cicatrização do encéfalo (ABBOTT, N.J., 2005; MANU *et al.*, 2023). A microglia, por sua vez, é constituída por pequenas células fagocíticas que desempenham função imunológica de “limpeza” do SNC (YANG *et al.*, 2010). Estas duas típicas células da glia podem estar envolvidas em mecanismos iniciadores de processos inflamatórios no encéfalo (YIN *et al.*, 2018). Por especificamente este motivo, sugerimos que “em situação de bem-estar, os astrócitos e as microglias estariam com suas atividades normais, porém, durante os TM, o aumento da ANG II poderia ativar mais os astrócitos, que por sua vez produziria uma resposta pró-inflamatória das microglias e, uma ação em conjunto entre estas duas células da glia, potencializaria a inflamação, a neurotoxicidade (aumento de ROS) e a DN do sistema DOSE”. Ainda, neste cenário, substâncias pró-inflamatórias poderiam ter ação direta em áreas do SNC graças ao potencial comprometimento da permeabilidade da BHE.

A BHE é constituída por células endoteliais em torno dos capilares do encéfalo. Ela exerce papel de proteção contra agentes circulantes na corrente sanguínea, mantendo assim, a homeostase encefálica (ABBOTT, N. J., 2005). Logo, com o aumento da permeabilidade há o

comprometimento neurológico, no qual os TM são associados às alterações da BHE (HASSAMAL, S., 2023). Este efeito sobre a barreira pode ocorrer através de processos inflamatórios mediados por interleucinas e a produção de radicais livres (KADRY *et al.*, 2020). Na literatura há trabalhos demonstrando que a maior disponibilidade de ANG II ativa as células da microglia, que aumentam as citocinas pró-inflamatórias e a permeabilidade da BHE (MOWRY *et al.*, 2021; MAKUCH-MARTINS *et al.*, 2024). Em síntese, a ANG II possui potencial pró-inflamatório resultando na formação de ROS e a diminuição da nutrição encefálica devido a queda de NO, assim, gerando o aumento da permeabilidade da BHE, que por sua vez, facilitaria a ação das interleucinas e da própria ANG II circulante no sistema límbico (MOWRY *et al.*, 2021) bem como em outras áreas relacionadas à manutenção do sistema DOSE.

Em relação a degeneração neuronal do sistema DOSE, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos poderia inibir a interação social nos indivíduos, diminuir o foco em um objetivo na vida (pensamento convergente) bem como o prazer da recompensa depois de alcançados os objetivos. A degeneração dos neurônios ocitocinérgicos diminuiria a confiança para com as pessoas ao redor levando a preferência por isolamento social. Os efeitos da degeneração sobre as vias da serotonina e endorfina trariam, por exemplo, baixa autoestima e aumento de tensão corporal (podendo levar à dor), respectivamente. Todos estes efeitos de uma possível DN do sistema DOSE poderiam produzir diferentes problemas associados com a saúde mental bem como na persistência.

O esquema da figura 4 representa os efeitos da ANG II sobre o eixo do estresse, o

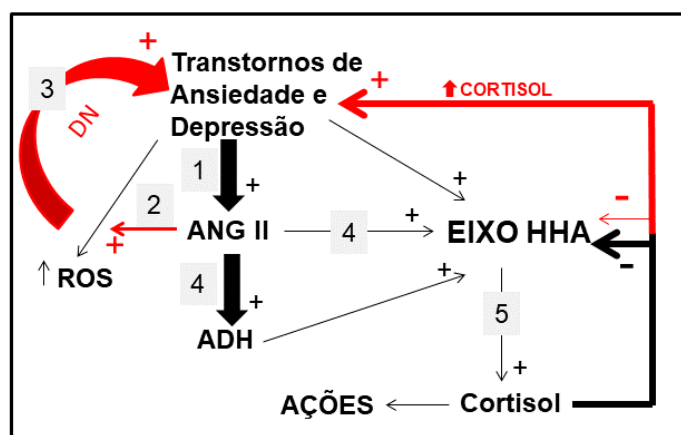


Figura 4: Efeitos da ANG II na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA).

Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA).

A ANG II por si só produz ativação do eixo HHA (figura 4 – via número 4), e ela faz isto através de diferentes mecanismos, tanto diretamente (AGUILERA *et al.*, 1995) quanto indiretamente, por exemplo por intermédio da liberação de vasopressina [(ADH) WU & DU, 2000]. De forma simplificada, o eixo

HHA visa à liberação do cortisol (figura 4 – via número 5), que é um hormônio produzido pelas células adrenocorticais e que participa do controle da homeostase do indivíduo frente ao

estresse, tendo como uma das suas ações o aumento da atividade simpática (FISHER *et al.*, 2009). É importante salientar que o cortisol também exerce efeito no término da sua própria resposta, após o estresse ter diminuído, e isto ocorre por conta da regulação negativa sobre o seu próprio eixo estimulatório (de KLOET *et al.*, 1993). Existem várias situações patológicas que estão associadas com o aumento da atividade simpática e do cortisol, por exemplo, as cardiovasculares, as metabólicas e aquelas relacionadas às doenças psiquiátricas (GRAHAM *et al.*, 2004; GRASSI *et al.*, 2007; FISHER *et al.*, 2009; KNEZEVIC *et al.*, 2023).

Por este motivo, temos o entendimento que, mesmo diante de uma retroalimentação negativa do cortisol sobre o seu próprio eixo, sugere-se que “o aumento crônico da atividade

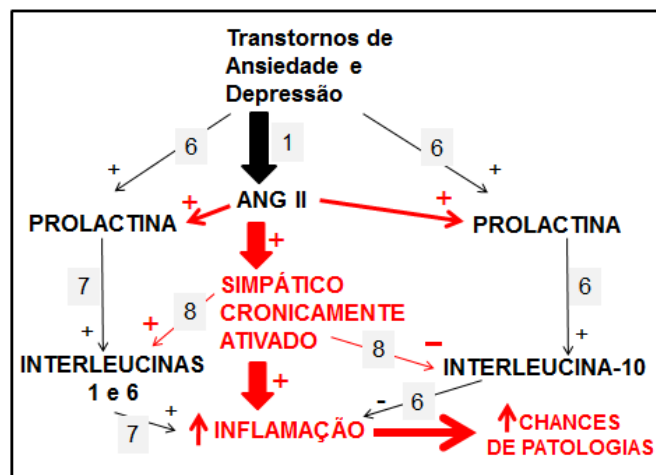


Figura 5: Sugestão dos efeitos da atividade simpática sobre os mecanismos, pró e anti-inflamatórios da prolactina.

simpática poderia desencadear a insuficiência dessa retroalimentação negativa, permitindo o aumento do hormônio do estresse e potencializando os TAD” (figura 4). Ademais, o aumento das vias do simpático aliada a diminuição do parassimpático poderiam em longo prazo desencadear estresse oxidativo e inflamar o organismo do animal, incluindo o encéfalo (HU *et al.*, 2023) e esta inflamação, potencializaria

o aparecimento de patologias relacionadas a processos inflamatórios crônicos como por exemplo, a hipertensão e o diabetes tipo 2. (figura 5). Importante, diante desta inflamação crônica, o aumento na atividade simpática poderia trazer consequências ruins para os mecanismos de defesa, que são acionados durante o estresse, como é o caso do aumento do imunorregulador interleucina-10 (IL-10) e prolactina (figura 5).

A prolactina é um hormônio produzido principalmente pelos lactotrófos da hipófise anterior [(adeno-hipófise) BERNARD *et al.*, 2019] e possui efeito protetor durante situações de estresse e inflamação (GALA, R., 1990; YOUSEFVAND *et al.*, 2020), por exemplo, possuindo efeito anti-inflamatório (RAMOS-MARTINEZ *et al.*, 2021). Ademais, ela também é conhecida pelo seu mecanismo analgésico e de adaptação ao estresse, além do seu papel ativador sobre o sistema imunológico do organismo, incluindo aqueles relacionados às vias anti-inflamatórias da IL-10 (KIM *et al.*, 2003; DIDION *et al.*, 2009; XU *et al.*, 2021). No entanto, a prolactina também possui classicamente efeitos inflamatórios e estes podem ocorrer

por intermédio da ativação de outras interleucinas, por exemplo, IL-1, IL-6 (RAMOS-MARTINEZ *et al.*, 2021). Apesar dos mecanismos não serem totalmente elucidados, existe uma interessante revisão na literatura que associa alguns transtornos emocionais com aumento da prolactina sanguínea, relacionada à desregulação hipotalâmica-hipofisária (NAHAS *et al.*, 2006), além de que níveis elevados de prolactina já foram associados também ao aumento de sintomas, redução da qualidade de vida e desenvolvimento de transtornos (ELGELLAIE *et al.*, 2021; CASTLE-KIRSZBAUM *et al.*, 2024)

As figuras 5 e 6, em conjunto, representam outra sugestão do presente trabalho, como segue: “Os TAD aumentam a ANG II, que por sua vez aumenta a atividade simpática e prolactina. O aumento da prolactina pode ocorrer graças ao efeito pró-inflamatório da ANG II, levando à degeneração dopaminérgica central, pois a dopamina exerce efeito inibitório sobre o eixo de liberação de prolactina (diminuindo o eixo inibitório, a prolactina aumenta). Ainda, este aumento da prolactina poderia também ser potencializado pelo aumento da atividade simpática. A prolactina aumentada no sangue colaboraria para o aumento das interleucinas acima citadas

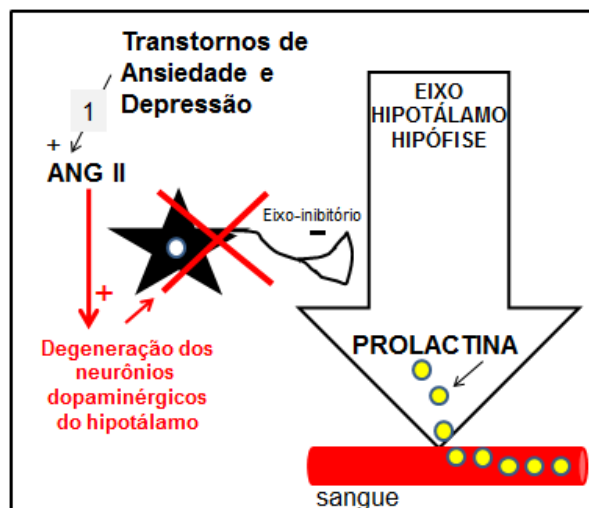


Figura 6: Degeneração neuronal dopaminérgica produzindo aumento da prolactina; Cruz vermelha = inibição do eixo inibitório.

O aumento da prolactina pode ocorrer graças ao efeito pró-inflamatório da ANG II, levando à degeneração dopaminérgica central, pois a dopamina exerce efeito inibitório sobre o eixo de liberação de prolactina (diminuindo o eixo inibitório, a prolactina aumenta). Ainda, este aumento da prolactina poderia também ser potencializado pelo aumento da atividade simpática. A prolactina aumentada no sangue colaboraria para o aumento das interleucinas acima citadas

[(IL-1 e 6) pró-inflamatórias] e [(IL-10) anti-inflamatória] que, em primeira análise, são antagônicas e se anulariam. O aumento do simpático poderia inibir a atividade da IL-10 e consequentemente as defesas do organismo ficariam menos eficientes, ou seja, o simpático em longo prazo diminuiria os efeitos anti-inflamatórios do organismo. Em adição, com o simpático cronicamente ativado, poderia ocorrer uma facilitação das vias pró-inflamatórias das ILs, 1 e 6”. Resumindo, os TAD aumentariam a atividade da renina e ANG II, que por sua vez causariam inflamação no organismo como um todo, diminuição do NO central e degeneração neuronal do sistema DOSE, de modo a produzir aumento na liberação da prolactina (pela degeneração dopaminérgica). Ao mesmo tempo, o aumento da atividade simpática, graças a ANG II elevada, inibiria a via anti-inflamatória da IL-10 e facilitaria as vias pró-inflamatórias das ILs 1 e 6 (figura 5 - via número 8).

Todo este processo predominantemente inflamatório, produzido pelo aumento crônico da ANG II e do simpático, poderia estar sendo potencializado pelo cortisol (figura 7). Em adição, já foi levantado à hipótese da ANG II circulante agir no órgão vascular da lâmina

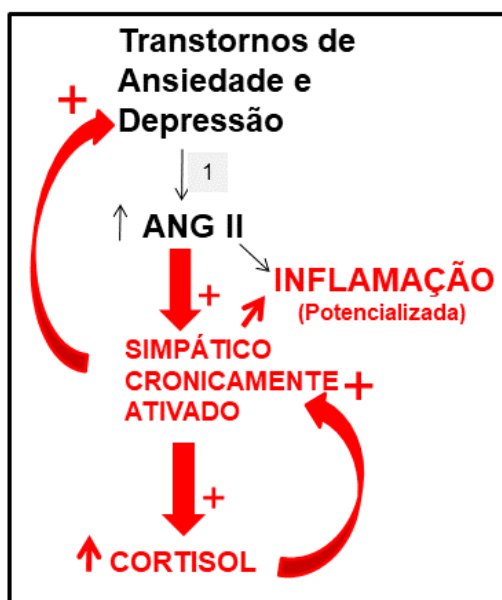


Figura 7: Sugestão sobre a retroalimentação positiva do cortisol sobre a atividade simpática.

terminal [(OVLT) núcleo hipotalâmico envolvido com o aumento do simpático] e ativar o eixo de liberação do cortisol (JUNKERGARD *et al.*, 1990). Ademais, receptores para o cortisol são encontrados em diferentes áreas do encéfalo, incluindo o hipocampo (PATEL *et al.*, 2000) e existe evidência que o aumento do cortisol pode suprimir a atividade do NO (KELLY *et al.*, 1998), colaborando para a nossa sugestão, como segue: “A ANG II, por intermédio da sua ação no OVLT aumenta a atividade simpática e liberação do cortisol. As vias de liberação do cortisol retroalimentam positivamente a atividade simpática causando inflamação, diminuição do NO central e DN do sistema DOSE”.

O envolvimento da ANG II com a atividade simpática é conhecido na literatura (GUYENET *et al.*, 2020). Receptores para ANG II têm sido identificados no encéfalo e altas concentrações destes estão localizados nos chamados órgãos circunventriculares [(OCVs) ALLEN *et al.*, 2000], que são locais desprovidos da BHE e recebem a ANG II circulante (McKINLEY *et al.*, 2003). Aliás, evidências apontam que todos os componentes do sistema angiotensinérgico são encontrados no encéfalo (HUBER *et al.*, 2017). Além do aumento da atividade simpática e pressão arterial, a ANG II é conhecida por estimular a liberação dos hormônios ADH e aldosterona e produzir sede e apetite ao sódio (McKINLEY *et al.*, 2001).

O direcionamento do animal para a ingestão de alimentos com alto teor de sódio poderia facilitar o aparecimento de processos inflamatórios (figura 8 - via número 10), como sugerido em uma das revisões sobre o assunto (KIRABO, A., 2017), de forma que a ingestão de sal pode influenciar na liberação de IL-1 e IL-6 (AFSAR *et al.*, 2018), além de contribuir para a elevação da atividade simpática (GUYENET *et al.*, 2020). Ademais, outros fatores pró-inflamatórios podem agir nos OCVs, como por exemplo, algumas interleucinas (BLATTEIS, C.M., 1990; ZHANG *et al.*, 2024). Neste caso, é razoável de se pensar que “substâncias pró-

inflamatórias durante os TM teriam vários acessos ao SNC, seja diretamente via OCVs (livres da BHE) ou penetrando barreiras danificadas pela inflamação em outras regiões o encéfalo”.

Apesar da ANG II produzir sede e apetite ao sódio, ela também é conhecida por agir



Figura 8: Eixo do SRA produzindo inflamação.

no hipotálamo e inibir a fome (PORTER & POTRATZ, 2004; YOSHIDA *et al.*, 2012). Por especificamente este motivo, sugerimos também que “o aumento na atividade da ANG II possui papel importante na perda do apetite, que alguns indivíduos apresentam durante os TAD”. Por outro lado, sabemos que, em relação ao processo de ingestão de alimentos, existe variabilidade biológica entre os animais (TORRES & NOWSON, 2007) e muitas vezes podemos encontrar aumento da fome durante os transtornos mentais. Neste caso, podemos pensar que “a ingestão aumentada de alimento seja por conta do aumento do cortisol produzindo apetite à gordura”,

como bem documentado em uma revisão (HEWAGALAMULAGE *et al.*, 2016). Como os dois extremos devem ser levados em consideração, entendemos que ambas as situações podem causar inflamação e assim potencializar os efeitos dos TAD. Nas duas situações a ANG II estaria contribuindo, ou seja, tanto diretamente pela diminuição da fome quando indiretamente (via cortisol) para o aumento do apetite à gordura, ressaltando que o acúmulo de gordura pode produzir processos inflamatórios no organismo (KOLB, H., 2022). Em adição, distúrbios na alimentação podem causar disbiose, que é uma alteração na composição das bactérias intestinais, e consequentemente, a produção local de serotonina pode estar diminuída, colaborando para os TM e a instalação/manutenção dos processos inflamatórios. Em adendo, na literatura há estudos que abordam a relação da inflamação crônica na diminuição da microbiota intestinal através da inflamação e a sua influencia na integridade da BHE (MORRIS *et al.*, 2018), em que a desregulação imune da mucosa intestinal também tem papel no estabelecimento de processos inflamatórios, que através da circulação sistêmica alteram a estrutura e funcionalidade da BHE (MOU *et al.*, 2022).

A presença de processos inflamatórios também pode prejudicar a qualidade do sono, que em última análise aumenta a atividade simpática e o cortisol (SPIEGEL *et al.*, 1999). O

cortisol participa na regulação do relógio biológico do organismo (LIU & REDDY, 2022). Sugerimos na figura 9 que, “os TAD, que aumentam o cortisol e a atividade simpática, causam distúrbios do sono restaurador. A diminuição da qualidade do sono pode causar estresse e aumento na glicemia, que por sua vez, potencializa a inflamação e a atividade simpática contribuindo para a exacerbação dos problemas de saúde mental”. Ademais, outro hormônio importante para a sincronização do relógio biológico é a melatonina (CAMPOS *et al.*, 2013) e a diminuição na atividade deste

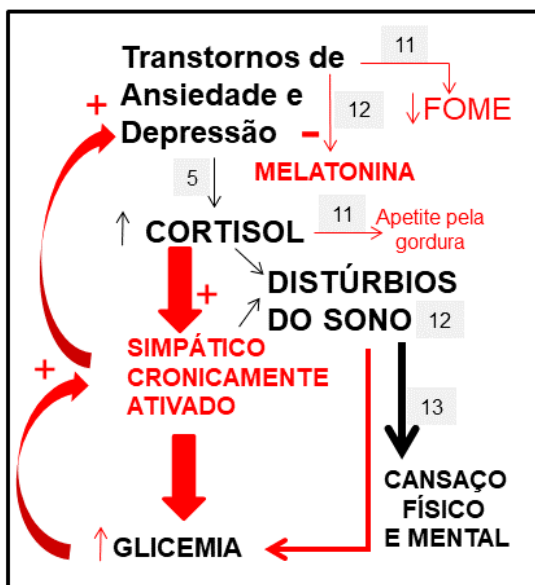


Figura 9: Transtornos de ansiedade e depressão, qualidade do sono e fome.

hormônio (graças ao aumento das vias inflamatórias da ANG II) também está sendo representada na figura 9-12. A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal e que possui efeito neuroprotetivo em situações de ansiedade (REPOVA *et al.*, 2022), além de atuar reduzindo a atividade simpática (PECHANOVA *et al.*, 2014). Interessante, o papel neuroprotetivo e antioxidante que a melatonina possui podem estar diminuídos quando na presença de TAD, então, diante da situação de distúrbio do sono a melatonina pode estar diminuída, facilitando o

aparecimento das ROS (LAHERA *et al.*, 2017) e no caso, não defendendo o organismo da ação pró-inflamatória da ANG II e da atividade simpática crônica. Evidências postulam a existência do chamado eixo angiotensina-melatonina, em que a ANG II pode atuar estimulando a diminuição da síntese de melatonina e afetando ritmo circadiano (CAMPOS *et al.*, 2013). Diante destas informações, podemos sugerir que, “os TAD aumentam a ANG II, fazendo com que a atividade da melatonina esteja diminuída e esta atrelada com o aumento do cortisol e atividade simpática cause distúrbio no sono e, consequentemente, cansaço físico e mental afetando diretamente a vida das pessoas”.

A cascata de formação do hormônio ANG II é conhecida na literatura (O’CONNOR *et al.*, 2022) e está representada de forma simplificada na figura 10-1 e 10-14. Sabemos que, em contrabalanço aos efeitos pró-inflamatórios deste hormônio, uma via alternativa do eixo realiza efeito contrário, ou seja, anti-inflamatório reduzindo o estresse oxidativo, além de produzir vasodilatação e neuroproteção (ROCHA *et al.*, 2021; SILVA DE MIRANDA *et al.*, 2024). Na literatura, há trabalhos sobre o aumento da ANG 1-7 e diminuição da ANG II, em

que ANG 1-7 atuando no receptor Mas reduz lesões vasculares e o prejuízo neurológico, promovendo estabilidade da BHE (SUMMERS *et al.*, 2013; VILLAPOL *et al.*, 2023). Outro estudo discute a possibilidade da ANG IV promover melhora nos processos cognitivos em humanos (GARD, P.R., 2008). Contudo, a via importante que forma ANG IV precisa passar pela formação de ANG III, que é sugerida ter efeitos parecidos com os da ANG II, incluindo o pró-inflamatório (ARDAILLOU & CHANSEL, 1997; RUIZ-ORTEGA *et al.*, 2000; O'CONNOR *et al.*, 2022). Por este motivo, o estudo das ações das angiotensinas deve passar necessariamente pelo entendimento das diferentes funções de cada subtipo de receptor. Ademais, a diversidade de receptores bem como a complexidade das vias sinalizadoras do sistema DOSE tornam os estudos ainda elusivos. A figura 10 representa o esquema final, uma síntese do que foi discutido no presente trabalho, sugerindo a participação do sistema renina angiotensina nos transtornos de ansiedade e depressão.

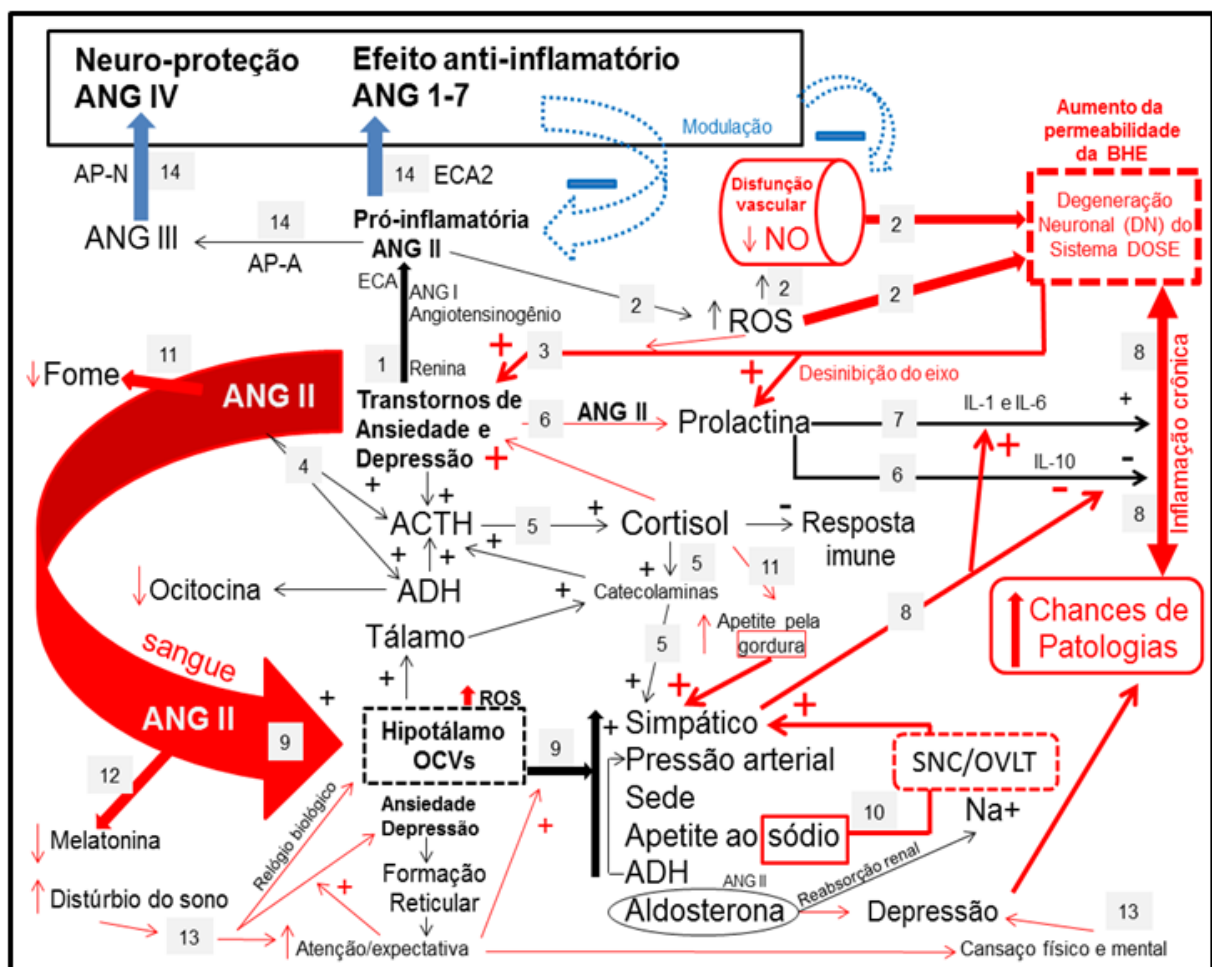


Figura 10: Esquema final baseado em evidências da literatura sobre a participação do SRA nos transtornos de ansiedade e depressão. Setas vermelhas (sugestão que, em conjunto, possa estar ocorrendo e assim potencializando a inflamação e os TAD).

1- Os Transtornos de Ansiedade e Depressão (TAD) aumentam a atividade da enzima renina e da angiotensina II (ANG II). 2-A ANG II produz uma resposta pró-inflamatória, que induz o estresse oxidativo (formação das espécies reativas/ROS), causando disfunção vascular por diminuir o óxido nítrico (NO), além da Degeneração Neuronal (DN) de áreas relacionadas ao sistema DOSE (Dopamina, Ocitocina, Serotonina, Endorfina). Esta DN das áreas relacionadas ao sistema DOSE poderia envolver alteração da Barreira HematoEncefálica [(BHE) retângulo tracejado caracterizando o aumento da permeabilidade]. 3-A DN do sistema DOSE e o aumento de ROS produzem inflamação central e efeito de potencializar os TAD. 4-A ANG II ativa o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, tanto diretamente através da liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), quanto indiretamente através da liberação de vasopressina (ADH), que por sua vez também diminui os efeitos da ocitocina. 5-O ACTH estimula a liberação de cortisol, que ativa mais o sistema nervoso simpático. 6-Os TAD e a elevação da ANG II facilitam a liberação de prolactina, que por sua vez aumenta a atividade da interleucina-10 (IL-10) iniciando um processo de defesa do organismo contra a inflamação que está em curso. 7-Por outro lado, a prolactina aumenta também a atividade da IL-1 e IL-6 produzindo inflamação crônica. 8-O simpático, cronicamente ativado, potencializa o processo inflamatório e a DN, pois inibe a via da IL-10 e ativa a via da IL-1 e IL-6, aumentando as chances do aparecimento de patologias. 9-A ANG II age nos órgãos circunventriculares (OCVs) do hipotálamo, que são livres da BHE, e produz aumento do simpático, pressão arterial, sede, apetite ao sódio e liberação de ADH, além de estimular a liberação de aldosterona pelo córtex da glândula suprarrenal. O ADH aumenta a pressão arterial e a aldosterona aumenta a reabsorção renal de sódio. Ademais, quando cronicamente ativada a ANG II pode produzir aumento das ROS e inflamação central. 10-O aumento do sódio plasmático pode, via Órgão Vasculoso da Lâmina Terminal (OVLT), manter alta a atividade simpática. 11-A ANG II diretamente pode inibir a fome e/ou indiretamente, via liberação do cortisol, causar apetite à gordura, que por sua vez, pode inflamar o organismo e dar continuidade ao aumento do simpático. 12-A ANG II inibe a síntese e liberação do hormônio melatonina promovendo distúrbio do sono restaurador, ou seja, prejudicando o sono. 13-A diminuição da qualidade do sono desregula o relógio biológico e influencia a saúde mental, levando a um cansaço físico/mental, potencializando a depressão. 14-Na tentativa de diminuir os efeitos da ANG II, a ANG IV e a ANG 1-7 também estão aumentadas, promovendo efeitos de neuroproteção e anti-inflamação, respectivamente. Porém, pelo fato da ANG III também estar presente neste processo, a ação protetora da ANG IV e da ANG 1-7 torna-se limitada.

7-CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho traz uma visão simplificada do SRA e algumas sugestões sobre o papel deste sistema nos mecanismos dos TAD. Nós sugerimos que, “os TAD aumentam a atividade da renina, ANG II, ROS, interleucinas pró-inflamatórias, do cortisol e do sistema nervoso simpático produzindo degeneração neuronal do sistema DOSE, além de diminuir a atividade das vias anti-inflamatórias. O aumento das vias inflamatórias pode levar a um distúrbio na ingestão de alimento bem como prejudicar a qualidade do sono, potencializando assim os problemas com a saúde mental”. Esperamos que os esquemas, bem como as sugestões aqui apresentadas possam servir como base para as investigações futuras sobre os problemas com a saúde mental.

8-REFERÊNCIAS

ABBOTT, N. J. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation. *Cell Mol Neurobiol.* 25(1):5-23, 2005.

AFSAR, B.; KUWABARA, M.; ORTIZ, A.; YERLIKAYA, A.; SIRIOPOL, D.; COVIC, A.; RODRIGUEZ-ITURBE, B.; JOHNSON, R.J.; KANBAY, M. Salt intake and immunity. *Hypertension*, 72(1):19–23, 2018.

AFZAL, M.; SIDRA, T, CHENG, L Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights. *Acta Physiologica Sinica*, 69(2):196-206, 2017.

AGUILERA, G.; YOUNG, W.S.; KISS, A.; BATHIA, A. Direct regulation of hypothalamic corticotropin-releasing-hormone neurons by angiotensin II. *Neuroendocrinology* 61(4):437-44, 1995.

ALLEN, A.M.; ZHUO, J.; MENDELSON, F.A. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens.* 13(1 Pt 2):31S-38S, 2000.

ALI, N.H.; AL-KURAISHY, H.M.; GAREEB, A.I.; ALBUHADILY, A.K.; HAMAD, R.S.; ALEXIOU, A.; PAPADAKIS, M.; SAAD, H.M.; BATIHA, G.E-S. Role of brain renin-angiotensin system in depression: A new perspective. *CNS Neurosci Ther.* 20:e14525, 2024.

AMINI-KHOEI, H.; MOHAMMADI-ASL, A.; AMIRI, S.; HOSSEINI, M.J.; MOMENY, M.; HASSANIPOUR, M.; RASTEGAR, M.; HAJ-MIRZAIAN, A.; MIRZAIAN, A.H.; SANJARIMOUGHADDAM, H.; MEHR, S.E.; DEHPUR, A.R. Oxytocin mitigated the depressive-like behaviors of maternal separation stress through modulating mitochondrial function and neuroinflammation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2;76:169–178, 2017.

ANDREWS, P.W.; BHARWANI, A.; LEE, K.R.; FOX, M.; THOMSON, J.A. Jr. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51:164–188, 2015.

- ANTUNES-RODRIGUES, J.; MOREIRA, A.C.; KAGOHARA, L.L.; De CASTRO, M..** Neuroendocrinologia básica e aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 175, 2005.
- ARDAILLOU R.; CHANSEL, D.** Synthesis and effects of active fragments of angiotensin II. *Kidney International*, 52(6):1458-1468, 1998.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2014.
- BADR, S.; REZQ, S.; ABDELGHANY, R.H.** Endogenous β -endorphin plays a pivotal role in angiotensin II-mediated central neurochemical changes and pressor response. *Chem Biol Interact*, 342:109475, 2021.
- BALTHAZAR, L.; LAGES, Y. V. M.; ROMANO, V. C.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J.; KRAHE, T. E.** The association between the renin-angiotensin system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety disorders: A systematic review of animal studies. *Psychoneuroendocrinology*. Oct;132:105354, 2021.
- BAO, A-M.; MEYNEN, G.; SWAAB, D.F.** The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*. 57(2):531-53, 2008.
- BATE, G.; BUSCEMI, J.; GREENLEY, R. N.; TRAN, S.; MILLER, S.A.** Salivary cortisol levels and appraisals of daily hassles across dimensions of the tripartite model of anxiety and depression in emerging adults. *Biological Psychology*, 176:108469, 2023.
- BEARD, C.; MILLNER, A.J.; FORGEARD, M.J.; FRIED, E.I.; HSU, K.J.; TREADWAY, M.T.; LEONARD, C.V.; KERTZ, S.J.; BJÖRGVINSSON, T.** Network analysis of depression and anxiety symptom relationships in a psychiatric sample. *Psychological Medicine*, 46(16):3359–3369, 2016.
- BERNARD, V.; YOUNG, J.; BINART, N.** Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 15:356-365, 2019.
- BLATTEIS, C.M.** Neuromodulative actions of cytokines. *Yale J Biol Med*. 63(2):133-46, 1990.
- BROWN, E.S.; VARGHESE, F.P.; MCEWEN, B.S.** Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biological Psychiatry*, Jan 1;55(1):1–9, 2004.
- CAI, J.; TONG, Q.** Anatomy and Function of Ventral Tegmental Area Glutamate Neurons. *Front Neural Circuits*. 16:867053, 2022.
- CAMPOS, L. A.; CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G.; MICHELINI, L. C.; BADER, M.; BALTATU, O. C.** The Angiotensin-melatonin axis. *International Journal of Hypertension*, v. 2013, p. 521783, 2013.
- CANTERAS, N. S.; RESSTEL, L. B.; BERTOGLIO, L. J.; CAROBREZ, A. P.; GUIMARÃES, F. S.** Neuroanatomy of anxiety. *Curr Top Behav Neurosci*. 2:77-96, 2010.
- CASTLE-KIRSZBAUM, M.; BIERMASZ, N.; KAM, J.; GOLDSCHLAGER, T.** Quality of life in prolactinoma: a systematic review. *Pituitary*, 27(3):239–247, 2024.

- CAREY, R. M.; SIRAGY, H. M.** Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003;24:261-71, 2003.
- CHESNOKOVA, V.; PECHNICK, R.N.; WAWROWSKY, K.** Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. *Brain Behav Immun* 58:1-8, 2016.
- CHINTA, S.J.; ANDERSEN, J.K.** Dopaminergic neurons. *Int J Biomechem Cell Biol.* 37(5):942-6, 2005.
- CHRISSOBOLIS, S.; LUU, A.N.; WALDSCHMIDT, R.A.; YOAKUM, M.E.; D'SOUZA, M.S.** Targeting the renin angiotensin system for the treatment of anxiety and depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 199, 173063, 2020.
- COBLE, J.P.; GROBE, J.L.; JOHNSON, A.K.; SIGMUND, C.D.** Mechanisms of brain renin angiotensin system-induced drinking and blood pressure: importance of subfornical organ. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 308(4):R238-49, 2014.
- DAS, U.N.** Is angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit.* 11(5):RA155-162, 2005.
- DE DEURWAERDÈRE, P.; DI GIOVANNI, G.** Serotonin in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10):3500, 2020.
- DE KLOET, E.R.; VREUGDENHIL, E.; OITZL, M.S.; JOËLS, M.** Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 19(3):29-301, 1998.
- DICKS, L.M.** Our mental health is determined by an intrinsic interplay between the central nervous system, enteric nerves, and gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 25,38, 2024.
- DIDION, S.P.; KINZENBAW, D.A.; SCHRADER, L.I.; CHU, Y.; FARACI, F.M.** Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction. *Hypertension*, 54(3):619–624, 2009.
- DUCHEMIN, S.; BELANGER, E.; U, R.; FERLAND, G.; GIROUARD, H.** Chronic perfusion of angiotensin II causes cognitive dysfunctions and anxiety in mice. *Physiology & Behavior.* 109:63-68, 2013..
- ELGELLAIE, A.; LARKIN, T.; KAELE, J.; MILLS, J.; THOMAS, S.** Plasma prolactin is higher in major depressive disorder and females, and associated with anxiety, hostility, somatization, psychotic symptoms and heart rate. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, 20;6:100049, 2021.
- ESCH, T.; STEFANO, G.B.** The neurobiology of love. *Neuro Endocrinol Lett.* 26(3):175-92, 2005.
- FISHER, J.P.; YOUNG, C.N.; FADEL, P.J.** Central sympathetic overactivity: Maladies and mechanisms. *Auton Neurosci.* 148(1-2):5-15, 2009.
- FORRESTER, S.J.; BOOZ, G.W.; SIGMUND, C.D.; COFFMAN, T.M.; KAWAI, T.; RIZZO, V.; SCALIA, R.; EGUCHI, S.** Angiotensin II signals transduction: An update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physio Rev.* 98(3):1627-1738, 2018.

- FROEMKE, R.C.; YOUNG, L.J.** Oxytocin, neural plasticity and social behavior. *Ann Rev Neurosci.* 44:359-381, 2021.
- GALA, R.R.** The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat. *Life Sci.* 46(20):1407-20, 1990.
- GARD, P.R.** Cognitive-enhancing effects of angiotensin IV. *BMC Neurosci.* 9 Suppl 2(Suppl 2):S15, 2008.
- GRAHAM, L.N.; SMITH, P.A.; HUGGETT, R.J.; STOCKER, J.B.; MACKINTOSH, A.F.; MARY, D.A.** Sympathetic drive in anterior and inferior uncomplicated acute myocardial infarction. *Circulation*, 109:2285–2289, 2004.
- GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; QUARTI-TREVANO, F.; SCOPELLITI, F.; DELL'ORO, R.; BOLLA, G.; MANCIA, G.** Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms. *Hypertension*, 49:535–541, 2007.
- GOODWIN, G.M.; MUIR, W.J.; SECKL, J.R.; BENNIE, J.; CARROLL, S.; DICK, H.; FINK, G.** The effects of cortisol infusion upon hormone secretion from the anterior pituitary and subjective mood in depressive illness and in controls. *Journal of Affective Disorders*, 26(2):73-83, 1992.
- GONG, S.; DENG, F.** Renin-angiotensin system: The underlying mechanisms and promising therapeutical target for depression and anxiety. *Front Immunol.* 13:1053136, 2023.
- GUYENET, P.G.; STORNETTA, R.L.; SOUZA, G.M.P.R.; ABBOTT, S.B.G.; BROOKS, V.L.** Neural networks in hypertension: Recent advances. *Hypertension* 76(2):300-311, 2020.
- HASSAMAL, S.** Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Front Psychiatry*, 11:14:1130989, 2023.
- HETTEMA, J.M.** The nosologic relationship between generalized anxiety disorder and major depression. *Depression and Anxiety*, 25(4):300–316, 2008.
- HEWAGALAMULAGE, S.D.; LEE, T.K.; CLARKE, I.J.; HENRY, B.A.** Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. *Domest Anim Endocrinol.* 56 Suppl:S112-20, 2016.
- HU, J-R.; ABDULLAH, A.; NANNA, M.G.; SOUFER, R.** The brain-heart axis: Neuroinflammatory interactions in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 25(12):1745-1758, 2023.
- HUBER, G.; SCHUSTER, F.; RAASCH, W.** Brain renin-angiotensin system in the pathophysiology of cardiovascular diseases. *Pharmacol Res.* 125(Pt A):72-90, 2017.
- INABA, S.; IWAI, M.; FURUNO, M.; TOMONO, Y.; KANNO, H.; SENBA, I.; OKAYAMA, H.; MOGI, M.; HIGAKI, H.; HORIUCHI, M.** Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension*, 53(2):356-62, 2009.

JUNKERGARD, J.; ANDERSSON, B.; JÓNASSON, H. Inhibition of the cortisol response to systemic angiotensin II by forebrain lesions involving the anterior wall of the third ventricle. *Acta Physiol Scand.* 138(3):293-9, 1990.

KADRY, H.; NOORANI, B.; CUCULLO, L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*, 18;17(1):69, 2020.

KALIN, N.H. The critical relationship between anxiety and depression. *Am J Psychiatry*, 1;177(5):365–367, 2020.

KARNIK, S.S., UNAL, H.; KEMP, J.R.; TIRUPULA, K.C.; EGUCHI, S.; VANDERHEYDEN, P.M.; THOMAS, W.G.; International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli. *Pharmacol Rev* 67: 754–819, 2015.

KELLY, J.J.; MANGOS, G.; WILLIAMSON, P.M.; WHITWORTH, J.A. Cortisol and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 25:S51, 1998.

KLEMPIN, F.; MOSIENKO, V.; MATTHES, S.; VILLELA, D.C.; TODIRAS, M.; PENNINGER, J.M.; BADER, M.; SANTOS, R.A.S.; ALENINA, N. Depletion of angiotensin-converting enzyme 2 reduces brain serotonin and impairs the running-induced neurogenic response. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2018.

KIRABO, A. A new paradigm of sodium regulation in inflammation and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 313(6):R706-R710, 2017.

KINDERMAN, P.; TAI, S.; PONTIN, E.; SCHWANNAUER, M.; JARMAN, I.; LISBOA, P. Causal and mediating factors for anxiety, depression and well-being. *British Journal of Psychiatry*, 206(6):456–460, 2015.

KIM, T-W.; MOON, H-B.; KIM, S.J. Interleukin-10 is up-regulated by prolactin and serum-starvation in cultured mammary epithelial cells. *Mol Cells*, 16(2):168-72, 2003.

KLEIN, M. O.; BATTAGELLO, D. S.; CARDOSO, A. R.; HAUSER, D. N.; BITTENCOURT, J. C.; CORREA, R. G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1): 31-59, 2019.

KNEZEVIC, E.; NENIC, K.; MILANOVIC, V.; KNEZEVIC, N.N. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*, 12(23):2726. 2023.

KOBIEC, T.; OTERO-LOSADA, M.; CHEVALIER, G.; UDOVIN, L.; BORDET, S.; MENÉNDEZ-MAISSONAVE, C.; CAPANI, F.; PÉREZ-LLORET, S. The Renin-Angiotensin System Modulates Dopaminergic Neurotransmission: A New Player on the Scene. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 13:638519, 2021.

KOLB, H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental? *BMC Medicine* 20(1):494, 2022.

LABANDEIRA-GARCIA, J. L.; RODRIGUEZ-PALLARES, J.; DOMINGUEZ-MEIJIDE, A.; VALENZUELA, R.; VILLAR-CHEDA, B.; RODRÍGUEZ-PEREZ, A. I.

Dopamine-angiotensin interactions in the basal ganglia and their relevance for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(10):1337-1342, 2013.

LAHERA, V.; DE LAS HERAS, N.; LOPEZ-FARRE, A.; MANUCHA, W.; FERDER, L Role of mitochondrial dysfunction in hypertension and obesity. *Curr Hypertens Rep* 19(2):11, 2017.

LENHARDTK, G.; CALVETTI, P.Ü. Quando a ansiedade vira doença?: Como tratar transtornos ansiosos sob a perspectiva cognitivo-comportamental. *Aletheia*, Canoas, 50(1-2):111-122, 2017.

LIMBANA, T.; KHAN, F.; ESKANDER, N. Gut microbiome and depression: how microbes affect the way we think. *Cureus*, 23;12(8):e9966, 2020.

LIU, F.; HAVENS, J.; YU, Qi; WANG, G.; DAVISSON, R. L.; PICKEL, V. M.; IADECOLA, C. The link between angiotensin II-mediated anxiety and mood disorders with NADPH oxidase-induced oxidative stress. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 4(1):28-35, 2012.

LIU, P.Y.; REDDY, R.T. Sleep, testosterone and cortisol balance, and ageing men. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 23:1323-1339, 2022.

LOPES, A.L.C.; JÚNIOR, A.C.; RODRIGUES, G.S.; PEREIRA, L.L.; OLIVEIRA, P.F.C.; NINA-E-SILVA, C.H. ALTERAÇÕES NEUROANATÔMICAS E FISIOPATOLÓGICAS NA DEPRESSÃO. *Ciências da Saúde: da Teoria à Prática* 8. Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019.

LORENZETTI, V.; ALLEN, N.B.; FORNITO, A.; YÜCEL, M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders*, 117(1-2):1-17, 2009.

LOVE, T.M. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav.*119:49-60, 2014.

MAKUCH-MARTINS, M.; VIEIRA-MORAIS, C.G.; PEREGO, S.M.; RUGGERI, A.; CERONI, A.; MICHELINI, L.C. Angiotensin II, blood-brain barrier permeability, and microglia interplay during the transition from pre-to hypertensive phase in spontaneously hypertensive rats. *Front Physiol*, Sep 12;15:1452959, 2024.

MALHI, G.S.; MANN, J.J. Depression. *The Lancet*, 392(10161):2299–2312, 2018.

MALONE, C.; WACHHOLTZ, A. The Relationship of Anxiety and Depression to Subjective Well-Being in a Mainland Chinese Sample. *Journal of Religion and Health*, 57(1):266–278, 2018.

MANU, D.R.; SLEVIN, M.; BARCUTEAN, L.; FORRO, T.; BOGHITOIU, T.; BALASA, R. Astrocyte involvement in blood-brain barrier function: a critical update highlighting novel, complex, neurovascular interactions. *Int J Mol Sci*, 5;24(24):17146, 2023.

MARTIN, E.I.; RESSLER, K.J.; BINDER, E.; NEMEROFF, C.B. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(3):549-575, 2009.

- MCEWEN, B. S.; BIRON, C. A.; BRUNSON, K. W.; BULLOCH, K.; CHAMBERS, W. H.; DHABHAR, F. S.; GOLDFARB, R. H.; KITSON, R. P.; MILLER, A. H.; SPENCER, R. L.; WEISS, J. M.** The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res Brain Res Rev*, 23(1-2):79-133, 1997.
- McKINLEY, M.J.; ALLEN, A.M.; MATHAI, M.L.; MAY, C.; McALLEN, R.M.; OLDFIELD, B.J.; WEISINGER, R.S.** Brain angiotensin and body fluid homeostasis. *Jpn J. Physiol.* 51(3):281-9, 2001.
- McKINLEY, M.J.; McALLEN, R.M.; DAVERN, P.; GILES, M.E.; PENSCHOW, N.; SUNN, N.; USCHAKOV, A.; OLDFIELD, B.J.** The sensory circumventricular organs of the mammalian brain. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 172:III-XII, 2003.
- MELLO, A.F.; JURUENA, M.F.; PARIANTE, C.M.; TYRKA, A.R.; PRICE, L.H.; CARPENTER, L.L.; DEL PORTO, J.A.** Depression and stress: is there an endophenotype? *Rev Bras Psiquiatr*, 29(Supl. I):S13–S18, 2007.
- MCQUAID, R.J.; MCINNIS, O.A.; ABIZAID, A.; ANISMAN, H.** Making room for oxytocin in understanding depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45:305-322, 2014.
- MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L.** Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65(9):732-741, 2009.
- MORRIS, G.; FERNANDES, B. S.; PURI, B. K.; WALKER, A. J.; CARVALHO, A. F.; BERK, M.** Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry.* 52(10):924-948, 2018.
- MOU, Y.; DU, Y.; ZHOU, L.; YUE, J.; HU, X.; LIU, Y.; CHEN, S.; LIN, X.; ZHANG, G.; XIAO, H.; DONG, B.** Gut microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging. *Front Immunol*, 7:13:796288, 2022.
- MOWRY, F. E.; PEADEN, S. C.; STERN, J. E.; BIANCARDI, V. C.** TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res.* 174:105877, 2021.
- NAHAS, E.A.P.; NAHAS-NETO, J.; PONTES, A.; DIAS, R.; FERNANDES, C.E.** Estados hiperprolactinêmicos – inter-relações com o psiquismo. *Rev Psiquiatr Clin.* 33(2):68-73, 2006.
- NAHMOD, V.E.; FINKIELMAN, S.; BENARROCH, E.E.; PIROLA, C.J.** Angiotensin regulates release and synthesis of serotonin in brain. *Science*, 202(4372):1091–1093, 1978.
- NEUMANN, I. D.; SLATTERY, D. A.** Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biological Psychiatry*, 79(3):213-221, 2016.
- O’CONNOR, A.T.; HASPULA, D.; ALANAZI, A.Z.; CLARK, M.A.** Roles of angiotensin III in the brain and periphery. *Peptides*, 153(170802), 2022.

- PANARO, M. A.; BENAMEUR, T.; PORRO, C.** Hypothalamic Neuropeptide Brain Protection: Focus on Oxytocin. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5):1534, 2020.
- PARIANTE, C. M.; MILLER, A. H.** Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*, 49: 391-404, 2001.
- PARK, H-S.; YOU, M-J; YANG, B.; JANG, K.B.; YOO, J.; CHOI, H.; LEE, S-H.; BANG, M.; KWON, M-S.** Chronically infused angiotensin II induces depressive-like behavior via microglia activation. *Scientific reports*, 10:22082, 2020.
- PATEL, P.D.; LOPEZ, J.F.; LYONS, D.M.; BURKE, S.; WALLACE, M.; SCHATZBERG, A.F.** Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression is squirrel monkey brain. *J Psychiatr Res.* 34(6):383-92, 2000.
- PECHANOVA, O.; PAULIS, L.; SIMKO, F.** Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci* 15:17920–17937, 2014.
- PILOZZI, A.; CARRO, C.; HUANG, X.** Roles of β -Endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1):338, 2020.
- PORTER, J.P.; POTRATZ, K.R.** Effect of intracerebroventricular angiotensin II on body weight and food intake in adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 287:R422-R428, 2004.
- RAMOS-MARTINEZ, E.; RAMOS-MARTINEZ, I.; MOLINA-SALINAS, G.; ZEPEDA-RIOZ, W.A.; CERBON, M.** The role of prolactin in central nervous system. *Rev Neurosci.* 32(3):323-340, 2021.
- RAISON, C.L.; CAPURON, L.; MILLER, A.H.** Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24-31, 2006.
- REPOVA, K.; BAKA, T.; KRAJCIROVICOVA, K.; STANKO, P.; AZIRIOVA, S.; REITER, R.J.; SIMKO, F.** Melatonin as a potential approach to anxiety treatment. *Int J Mol Sci*, 19;23(24):16187, 2022.
- ROCHA, N.P.; SIMÕES E SILVA, A.C.; TEIXEIRA, A.L.** Editorial: The Role of the Renin-Angiotensin System in the Central Nervous System. *Front Neurosci*, 15:733084, 2021.
- ROZENTHAL, M.; LAKS, J.; ENGELHARDT, E.** Aspectos neuropsicológicos da depressão. *R. Psiquiatr. RS*, 26'(2): 204-212, 2004.
- RUIZ-ORTEGA, M.; LORENZO, O.; EGIDO, J.** Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF- κ B and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int.* 57(6):2285-98, 2000.
- SAAVEDRA, J.M.; ANDO, H.; ARMANDO, I.; BAIARDI, G.; BREGONZIO, C.; JEZOVA, M.; ZHOU, J.** Brain angiotensin II, an important stress hormone: regulatory sites and therapeutic opportunities. *Ann N Y Acad Sci*, 1018:76–84, 2004.
- SAAVEDRA, J. M.; BENICKY, J.** Brain and peripheral angiotensin II play a major role in stress. *Stress*, 10(2):185-93, 2007.

SAAVEDRA, J.M. Beneficial effects of angiotensin II receptor blockers in brain disorders. *Pharmacol Res.* 125(Pt A):91-103, 2017.

SANJULIANI, A.; TORRES, M.; DE PAULA, L.; BASSAN, F. Eixo renina-angiotensina-aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. *Hipertensão Arterial.* 10(3), 2011.

SARAIVA, E.M.; FORTUNATO, J.M.S.; GAVINA, C. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Revista Portuguesa de Psicossomática,* 7(1-2), 89-100, 2005.

SCHONFELD, W. H.; VERBONCOEUR, C. J.; FIFER, S. K.; LIPSCHUTZ, R. C.; LUBECK, D. P.; BUESCHING, D. P. The functioning and well-being of patients with unrecognized anxiety disorders and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 43(2):105-19, 1997.

SILVA DE MIRANDA, A.; MACEDO, D. S.; ROCHA, N. P.; TEIXEIRA, A. L. Targeting the Renin-Angiotensin System (RAS) for Neuropsychiatric Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 22(1):107-122, 2024.

SPERANZA, L.; DI PORZIO, U.; VIGGIANO, D.; DE DONATO, A.; VOLPICELLI, F. Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control. *Cells,* Mar 26;10(4):735, 2021.

SU, J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol,* 26;7(11):719–741, 2015.

SUMMERS, C.; HORIUCHI, M.; WIDDOP, R. E.; McCARTHY, C.; UNGER, T.; STECKELINGS, U. M. Protective arms of the renin-angiotensin-system in neurological disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology,* 40(8):580-588, 2013.

SPENGLER, F.B.; SCHEELE, D.; MARSH, N.; KOFFERATH, C.; FLACH, A.; SCHARZ, S.; STOFFEL-WAGNER, B.; MAIER, W.; HURLEMANN, R. Oxytocin facilitates reciprocity in social communication. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 1:12(8):1325-1333, 2017.

SPIEGEL, K.; LEPROULT, R.; VAN CAUTER, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Early report,* 354(9188):1435-1439, 1999.

SPROUSE-BLUM, A. S.; SMITH, G.; SUGAI, D.; PARSA, F. D. Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii Medical Journal.* 69(3):70-71, 2010.

SUZIGAN, M.S.; SANTOS, L.R.; ROSA, S.A.; CALDAS, E.R.; DE ARAÚJO, B.M.; CAIXETA, F.C.; DA SILVA, A.A.; FERREIRA, M.V. Neurobiologia dos transtornos de ansiedade. *Brazilian Journal of Health Review,* Curitiba, 7(1):6109-6130, 2024.

SRINIVASA, S.; AULINAS, A.; O'MALLEY, T.; MAEHLER, P.; ADLER, G.K.; GRINSPOON, S.K.; LAWSON, E.A. Oxytocin response to controlled dietary sodium and angiotensin II among healthy individuals. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism,* 315(4):E671–E675, 2018.

TING, E.Y.; YANG, A.C.; TSAI, S.J. Role of interleukin-6 in depressive disorder. *Int J Mol Sci,* Mar 22;21(6):2194, 2020.

TORRES, S.J.; NOWSON, C.A. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, 23(11-12):887-94, 2007.

TROUBAT, R.; BARONE, P.; LEMAN, S.; DESMIDT, T.; CRESSANT, A.; ATANASOVA, B.; BRIZARS, B.; EL HAGE, W.; SURGET, A.; BELZUNG, C.; CAMUS, V. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 53(1):151-171, 2021.

TRIEBEL, H.; CASTROP, H. The renin angiotensin aldosterone system. *Pflügers Arch*. 476(5):705-713, 2024.

ULRICH-LAI, Y.M.; HERMAN, J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 10(6):397-409, 2009.

VIANA, M.B. Freud e Darwin: ansiedade como sinal, uma resposta adaptativa ao perigo. *Nat. hum.* 12(1):1-33, 2010.

VILLAPOL, S.; JANATPOUR, Z. C.; AFFRAM, K. O.; SYMES, A. J. The Renin Angiotensin System as a Therapeutic Target in Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*, 20(6):1565-1591, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mental health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice: a report of the World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation and the University of Melbourne. World Health Organization, 2005.

WU, Y.; DU, J.Z. Effects of angiotensin II on release of CRH and AVP from hypothalamus during acute hypoxia. *Acta Pharmacol Sin*. 21(11):1035-8, 2000.

XU, S.; ZHANG, J.; LIU, J.; YE, J.; XU, Y.; WANG, Z.; YU, J.; YE, D.; ZHAO, M.; FENG, Y.; PAN, W.; WANG, M.; WAN, J. The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases. *Int Immunopharmacol*. 94:107475, 2021.

YANG, I.; HAN, S.J.; KAUR, G.; CRANE, C.; PARSA, A.T. The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology. *J Clin Neurosci*, 17(1):6-10, 2010.

YIN, X.; FENG, L.; MA, D.; YIN, P.; WANG, X.; HOU, S.; HAO, Y.; ZHANG, J.; XIN, M.; FENG, J. Roles of astrocytic connexin-43, hemichannels, and gap junctions in oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury induced neuroinflammation and the possible regulatory mechanisms of salvianolic acid B and carbenoxolone. *J Neuroinflammation*, 15:1-24, 2018.

YOUSEFVAND, S.; HADJZADEH, MAR.; VAFAEE, F.; DOLATSHAD, H. The protective effects of prolactin on brain injury. *Life Sci*. 15:263:118547, 2020.

YOSHIDA, T.; SEMPRUN-PRIETO, L.; WAINFORD, R.D.; SUKHANOV, S.; KAPUSTA, D.R.; DELAFONTAINE, P. Angiotensin II reduces food intake by altering orexigenic neuropeptide expression in the mouse hypothalamus. *Endocrinology*, 153(3):1411-1420, 2012.

ZINELDIN, M. Neurological and psychological determinants of depression, anxiety, and life quality. *Int J Prev Med*, 29;12:95, 2021.

ZHAO, C.; CAI, H.; WANG, H.; GE, Z. Correlation between serum renin-angiotensin system (RAS) level and depression and anxiety symptoms in patients with Parkinson's disease. *Saudi J Biol Sci*. 28(4), 2021.

ZHANG, J.; XIE, C.; XU, P.; TONG, Q.; XIAO, L.; ZHONG, J. Projections from subfornical organ to bed nucleus of the stria terminalis modulate inflammation-induced anxiety-like behaviors in mice. *Sci Adv*. 10, eadp9413, 2024.